



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :  C07D 471/08, A61K 31/551, A61P 25/00 // (C07D 471/08, 243:00, 221:00)		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/58311</b>  (43) Date de publication internationale: 5 octobre 2000 (05.10.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00697</p> <p>(22) Date de dépôt international: 21 mars 2000 (21.03.00)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 99/03934 30 mars 1999 (30.03.99) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): GALLET, Thierry [FR/FR]; 105, boulevard de Palaiseau, F-91120 Palaiseau (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 201, chemin de la Draille, F-34980 Montferrier sur Lez (FR). LARDENOIS, Patrick [FR/FR]; 18, rue Varengue, F-92340 Bourg-La-Reine (FR). LOCHHEAD, Alastair [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton (FR). NEDELEC, Alain [FR/FR]; 97, rue Victor-Hugo, F-92700 Colombes (FR).</p> <p>(74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>			<p>(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(54) Title: 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE-4-CARBOXYLATE AND CARBOXAMIDE DERIVATIVES, PRODUCTION AND USE THEREOF IN THERAPEUTICS</p> <p>(54) Titre: DERIVES DE 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE-4-CARBOXYLATES ET CARBOXAMIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE</p> <div style="text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds of general formula (I) wherein X represents an oxygen atom or a group of formula NZ wherein Z represents a hydrogen atom or an alkyl group, n represents a number 0, 1 or 2, and R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> each represent a hydrogen or halogen atom or a group of trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, hydroxy, alkyl, alkoxy, phenoxy ou phenyl which is optionally substituted by a halogen atom or a group of trifluoromethyl, cyano, hydroxy, alkyl ou alkoxy, or R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> form together a group of formula -OCH<sub>2</sub>O- or CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.</p> <p>The inventive compounds can be used in therapeutics.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou un groupe de formule NZ dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, n représente le nombre 0, 1 ou 2, et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, alkyle, alkoxy, phénoxy ou phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, alkyle ou alkoxy, ou bien encore R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un groupe de formule -OCH<sub>2</sub>O- ou CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.</p> <p>Application en thérapeutique.</p>			

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

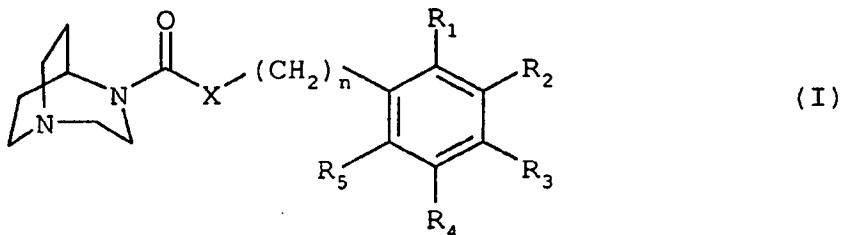
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		

Dérivés de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxylates et -carboxamides, leur préparation et leur application en thérapeutique.

5 La présente invention a pour objet des composés de formule générale (I)

10



dans laquelle

X représente un atome d'oxygène ou un groupe de formule NZ dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un

15

groupe ( $C_1-C_6$ ) alkyle,

n représente le nombre 0, 1 ou 2, et

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy,

20

( $C_1-C_6$ ) alkyle, ( $C_1-C_6$ ) alcoxy, phénoxy ou phényle

éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un

groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, ( $C_1-C_6$ ) alkyle ou

( $C_1-C_6$ ) alcoxy, ou bien encore R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un

groupe de formule -OCH<sub>2</sub>O- ou -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

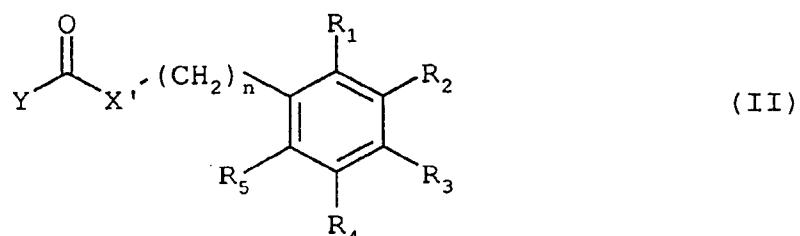
25

Les composés de l'invention peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides.

30

Pour préparer les composés de formule générale (I) on peut faire réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane avec un composé de formule générale (II)

35

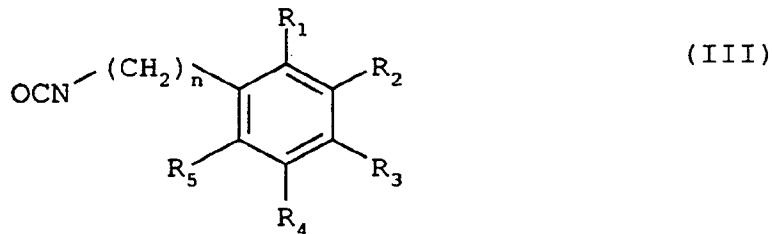


dans laquelle n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis ci-dessus, X' représente un atome d'oxygène ou un groupe de

formule N-alkyle et Y représente un atome d'halogène, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine.

Pour préparer les composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un groupe NH, on peut faire réagir le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane avec un isocyanate de formule générale (III)

10



dans laquelle n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont tels que définis ci-dessus, dans des conditions identiques à celles décrites ci-dessus.

Le 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane est décrit dans *J. Med. Chem.* (1993) **36** 2311-2320.

20 Les composés de formules générales (II) et (III) sont disponibles dans le commerce, ou peuvent être préparés selon toutes méthodes connues.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus. Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

25 Dans les noms des composés, le tiret "—" fait partie du mot, et le tiret "\_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

30 Exemple 1 (Composé N°2).

35 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxylate de 4-bromo- phényle.

Dans un ballon tricol de 50 ml, on introduit 0,379 g (3,0

mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et 0,84 ml (6,0 mmoles) de triéthylamine dans 5 ml de dichlorométhane, on refroidit le mélange à 0°C, on ajoute, goutte à goutte, 0,730 mg (3,1 mmoles) de chloroformiate de 4-bromophényle en solution dans 3 ml de dichlorométhane et on maintient l'agitation à 0°C pendant 10 min.

On lave le milieu réactionnel à l'eau, on lave la phase aqueuse deux fois au dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on sèche et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et ammoniaque. On obtient un produit brut que l'on triture dans l'éther diisopropyle.

On obtient ainsi 0,77 g de produit pur sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 115-116°C.

20 Exemple 2 (Composé N°8)

Bromhydrate de *N*-phényl-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxamide (1:1).

Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit 0,378 g (3,0 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane en solution dans 10 ml d'acetonitrile, on ajoute à 3°C une solution de 0,358 g (3,0 mmoles) d'isocyanatobenzène dans 2 ml d'acetonitrile et on agite le milieu réactionnel pendant 10 min à température ambiante.

30 On évapore le solvant sous pression réduite pour obtenir un solide que l'on dissout dans 30 ml d'éthanol et que l'on traite avec 0,53 ml d'une solution d'acide bromhydrique 5,7 M dans l'acide acétique à 50°C. On filtre le précipité qui se forme et on le lave deux fois avec de l'éthanol.

35 On obtient ainsi 0,649 g de produit sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 229-231°C.

Exemple 3 (Composé N°10).

Bromhydrate de *N*-méthyl-*N*-phényl-1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxamide (1:1).

- 5 Dans un ballon tricol de 25 ml on introduit 0,69 ml (1,31 mmole) d'une solution de phosgène à 20% dans le toluène diluée par addition de 4 ml de toluène et on refroidit la solution à 0°C. On ajoute une solution de 0,127 g (1,12 mmole) de *N*-méthylaniline et 0,11 ml de pyridine dans 4 ml  
10 de toluène pendant 10 min et on laisse sous agitation magnétique pendant 30 min à 0°C.  
On ajoute 10 ml d'eau glacée et on sépare la phase organique. Dans un ballon tricol de 25 ml, on verse cette solution sur une suspension contenant 0,15 g (1,12 mmole)  
15 de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane dans 0,11 ml de pyridine et on agite le mélange pendant 30 min.  
On ajoute 10 ml de chloroforme, on lave la solution obtenue avec 15 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 M, on évapore le solvant et on purifie le résidu par  
20 chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de chloroforme, méthanol et diéthylamine.  
On obtient 0,31 g de produit que l'on reprend dans 5ml d'éthanol, on ajoute 0,109 ml d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique, on dilue le milieu par addition de  
25 5 ml d'éther diisopropylique et on recueille le précipité par filtration.  
On obtient ainsi 0,387 g de produit sous forme de solide blanc.  
Point de fusion : 292-293°C.

30

Exemple 4 (Composé N°11).

Bromhydrate de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-carboxylate de [1,1'-biphényl-4-yle] (1:1).

- 35 4.1. Chloroformiate de [1,1'-biphényl-4-yle].  
Préparation selon la méthode décrite dans Bull. Soc. Chim. Fr. (1967).  
Dans un ballon tricol de 50 ml on introduit 2,00 g (11,75 mmoles) de [1,1'-biphényl]-4-ol en suspension dans 50 ml de

dichlorométhane, on ajoute par portions 0,47 g (11,75  
mmoles) d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile minérale, et  
on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient un  
solide blanc que l'on ajoute en 1 h à 6,84 ml (12,92  
5 mmoles) d'une solution de phosgène à 20% dans le toluène à  
30°C et on laisse en contact pendant 3 h.

On évapore le solvant sous pression réduite, on triture le  
résidu dans de l'éther de pétrole, on filtre pour retirer  
les minéraux et on évapore le solvant sous pression  
10 réduite.

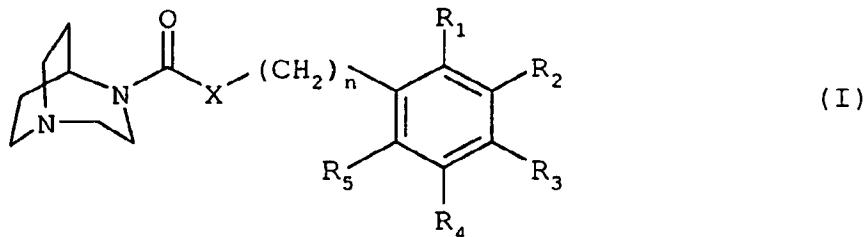
On obtient ainsi 0,89 g de produit brut.  
Point de fusion : 36 °C.

4.2. Bromhydrate de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane-4-  
15 carboxylate de [1,1'-biphényl-4-yle] (1:1).  
Dans un ballon tricol de 50 ml on introduit 0,15 g (1,19  
mmole) de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonane et 0,33 ml (2,38  
mmoles) de triéthylamine en solution dans 10 ml de  
chloroforme, on refroidit le mélange à 0°C, on ajoute  
20 ensuite, en 10 min, le chloroformate obtenu précédemment  
en solution dans 10 ml de chloroforme. On agite à 0°C  
pendant 10 min avant de laisser la température monter  
jusqu'à l'ambiente et on laisse à température ambiante  
pendant 18 h.  
25 On ajoute 15 ml de soude 1 M et on extrait au chloroforme.  
On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie  
le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en  
éluant avec un mélange 98/2/0,2 puis 96/4/0,4 de chloro-  
forme, méthanol et diéthylamine.  
30 On obtient 0,31 g de produit qu'on dissout dans 5 ml  
d'éthanol, on traite la solution avec 0,109 ml (0,96 mmole)  
d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique, on ajoute 5 ml  
d'éther diisopropylique et on filtre le précipité.  
On obtient ainsi 0,387 g de produit sous forme de solide  
35 blanc.  
Point de fusion : 292-293 °C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les  
propriétés physiques de quelques composés de l'invention.

Dans la colonne "Sel", "--" désigne un composé à l'état de base, "HBr" désigne un bromhydrate et "ox" désigne un oxalate, ou éthanedioate ; le rapport molaire acide:base est indiqué en regard.

Tableau



N°	X	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Sel	F (°C)
1	O	0	H	H	Cl	H	H	-	109-110
2	O	0	H	H	Br	H	H	-	115-116
3	O	0	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	-	92-93
4	O	0	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-	83,5
5	O	0	H	H	H	H	H	HBr 1:1	239-240
6	O	0	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	-	98
7	O	0	H	H	F	H	H	-	66-68
8	NH	0	H	H	H	H	H	HBr 1:1	229-231
9	O	1	H	H	H	H	H	HBr 1:1	175,5-176
10	NCH <sub>3</sub>	0	H	H	H	H	H	HBr 1:1	206-207
11	O	0	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	HBr 1:1	292-293
12	O	0	Br	H	H	H	H	-	87-88
13	O	0	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	ox 1:1	164-166
14	O	0	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	ox 1:1	164-166
15	O	0	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	ox 1:1	152-154
16	O	0	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	ox 1:1	95-96
17	O	0	H	OCH <sub>2</sub> O		H	H	-	123-124
18	O	0	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-	130-131
19	O	0	H	F	F	H	H	ox 1:1	171-173
20	O	0	H	Cl	Cl	H	H	ox 1:1	174-178
21	O	0	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	ox 1:1	204-205
22	O	0	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		H	H	ox 1:1	202-203
23	O	0	H	H	OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	-	107-108

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leurs propriétés thérapeutiques.

Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité  $\alpha 7$ , selon les méthodes décrites par Marks et Collins, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* (1982) **22** 554 et Marks et al., *Mol. Pharmacol.* (1986) **30** 427.

On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucre à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min. On élimine le culot, et on centrifuge le surnageant à 8000 g pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 g pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150 µl de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50 µl de [<sup>3</sup>H] $\alpha$ -bungarotoxine 1 nM dans un volume final de 250 µl de tampon HEPES 20 mM à 0,05% de polyéthylèneimine. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,5%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de  $\alpha$ -bungarotoxine à 1 µM final ; la liaison non spécifique représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison

spécifique de [<sup>3</sup>H]α-bungarotoxine, puis on calcule la CI<sub>50</sub>, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les CI<sub>50</sub> des composés de l'invention les plus affins se 5 situent entre 0,04 et 0,5 µM.

Les résultats des essais qui précèdent montrent que les composés de l'invention sont des ligands pour les sous-unités α, du récepteur nicotinique.

10 Ces résultats suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central ou du système gastro-intestinal.

Au niveau du système nerveux central ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie 20 d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MID).

25 Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

30 Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des accidents vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux.

Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques 35 de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.

Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzodiazépines.

Au niveau du système gastro-intestinal les composés de l'invention pourraient être utiles dans le traitement de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du syndrome du côlon irritable et de l'obésité.

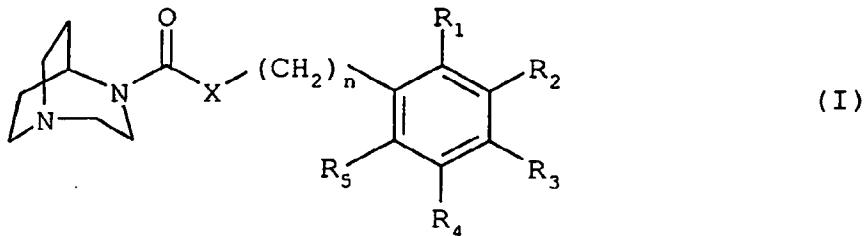
5

A cet effet les composés de l'invention peuvent être présentés sous toutes formes de compositions appropriées à l'administration entérale, parentérale ou transdermique, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions 10 ou solutions buvables ou injectables telles que sirops ou ampoules, timbres transdermiques ("patch"), etc, associés à des excipients convenables, et dosés pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg/kg.

## Revendications.

## 1. Composé répondant à la formule générale (I)

5



10 dans laquelle

X représente un atome d'oxygène ou un groupe de formule NZ  
 dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
 $(C_1-C_6)$  alkyle,

n représente le nombre 0, 1 ou 2, et

15  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy,  
 $(C_1-C_6)$  alkyle,  $(C_1-C_6)$  alcoxy, phénoxy ou phényle  
 éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe  
 20 trifluorométhyle, cyano, hydroxy,  $(C_1-C_6)$  alkyle ou  
 $(C_1-C_6)$  alcoxy, ou bien encore  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble un  
 groupe de formule  $-OCH_2O-$  ou  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  
 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

25 2. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1.

3. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un  
 30 excipient.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem International No  
PCT/FR 00/00697

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07D471/08 A61K31/551 A61P25/00 // (C07D471/08, 243:00,  
221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>B.R. DE COSTA ET AL.: "Synthesis and evaluation of conformationally restricted N-'2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl!-N-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethylamines at sigma receptors. 2. Piperazines, bicyclic amines, bridged bicyclic amines, and miscellaneous compounds."  <i>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.</i>, vol. 36, no. 16, 1993, pages 2311-2320, XP002125229  <i>AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US</i>  ISSN: 0022-2623  cité dans la demande tableau III</p> <p style="text-align: center;">—</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1,2

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 juin 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/06/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No  
PCT/FR 00/00697

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 235 878 A (BEECHAM) 9 septembre 1987 (1987-09-09) page 10, ligne 25 - ligne 34; revendication 1 -----	1,2

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dom Internationale No

PCT/FR 00/00697

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 235878	A 09-09-1987	AU 603350 B AU 6756787 A DK 17787 A JP 62209077 A NZ 218934 A PT 84105 A,B US 4797387 A ZA 8700274 A	15-11-1990 23-07-1987 17-07-1987 14-09-1987 26-04-1990 01-02-1987 10-01-1989 25-11-1987